

[1] 慢性閉塞性肺疾患（COPD）の病態・併存症・予後に関する基礎的・臨床的研究
[2] 睡眠時無呼吸症候群（SAS）の病態および治療に関する基礎的・臨床的研究

研究分担者 木村 弘

奈良県立医科大学内科学第二講座 教授

研究要旨

[1] COPD 患者の多元的な予後指標として BODE index が提唱されている。BODE index がわが国においても欧米と同様に予後予測因子として有用であるか否かを検討する。特に、body mass index (BMI) のカットオフ値やスコアリングの妥当性に注目して解析を行うとともに、体重のみならず除脂肪体重 (fat-free mass : FFM) の評価を加えることによって新たな多元的予後指標の開発を試みる。当該施設において登録時に諸評価を行った後、3年間の経過観察を行い予後との関連を検討する。現時点で 193 例が登録され、185 例（男性 171 例、女性 14 例）が解析対象となった。BODE index は 0-2 : 47.0%、3-4 : 28.1%、5-6 : 14.1%、7-10 : 10.8% であり 4 以下が約 75% を占めた。一方、 $BMI \leq 21 \text{ kg/m}^2$ の症例が 45% と高率であり、 $BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$ の低体重が 20% に認められたことから BMI のカットオフ値やスコアリングの妥当性を検討する必要性が示唆された。併存症では高血圧症と骨粗鬆症が高率に認められた。今後さらに症例登録をすすめる予定である。

安定期 COPD 患者において COPD アセスメントテスト (CAT) と Mini Nutritional Assessment Short-form (MNA[®]-SF) を評価し、両者間の関連および増悪との関連を検討した。CAT で評価した健康状態と MNA[®]-SF による栄養評価とは関連を認めず、両者には独立した意義があると考えられた。また、MNA[®]-SF スコアは増悪の予測因子として有用であることが示唆された。

COPD の併存症である骨格筋機能障害と骨粗鬆症に着目し、喫煙曝露動物実験モデルを用いて両者の病態を検討した。喫煙曝露ラットでは腓腹筋重量は減少し、血中および筋肉中の分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 濃度の低下がみられた。これらの変化は BCAA 付加食によって改善が認められた。以上から BCAA の摂取が COPD における骨格筋量の減少や骨格筋機能障害に対して有効である可能性が示唆された。また、特殊給餌（繊維除去食の非連続的給餌）と喫煙曝露により肺気腫モデルを作成するとともに骨密度や FTIR イメージング測定法と顕微ラマン測定法を用いて骨質を評価した。骨密度の低下に加え、石灰化度や結晶度の低下、炭酸塩含量の増加などの骨質の変化が認められた。以上から、気腫型 COPD 患者では骨密度の低下と骨質の特徴的变化を伴う骨病変が認められる可能性が示唆された。

[2] SAS では、夜間低酸素/再灌流ストレスによって様々な全身反応をきたし、心血管イベントやメタボリックシンドロームの合併につながる。SAS と糖尿病の関連について、膵 β 細胞の間歇的低酸素 (intermittent hypoxia : IH) 曝露による変化からそのメカニズムについて検証を行った。IH は直接膵 β 細胞に作用して増殖反応を引き起こすことが明らかになった。このとき β 細胞増殖因子である Reg family の mRNA 量の増加を認めており、IH による膵 β 細胞増殖に Reg family が関与し

ている可能性が示唆された。以上のことから、SAS患者の夜間のIHは直接 β 細胞の増殖をもたらす、高インスリン血症や肥満の原因となり、糖尿病の病態に大きく関与することが推定された。

SASと心血管イベントとの関連を解明するために、止血因子であり冠動脈疾患発症の予測因子でもある von Willebrand factor (VWF) の動態とIHとの関連について基礎的検討を行った。IH曝露によりヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) から放出されるVWF、IL-6の増加を認めた。これらはOSAS患者における心血管イベントの発症機序の一つと考えられた。

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) において、標準治療である経鼻的持続陽圧呼吸療法 (CPAP) のアドヒアランス不良例が存在する。アドヒアランスの予測因子としてCPAP初回装着時の覚醒時安静呼吸不規則性が関与するか否かを検討した。覚醒時安静呼吸不規則性の指標である一回換気量 (tidal volume: V_T) の変動係数が34.0以上の場合、アドヒアランスが不良となることが明らかになった。

A. 研究目的

[1] 栄養状態の指標であるBMIに加えて呼吸機能、労作時呼吸困難、運動能を加えた、多元的な予後因子としてBODE indexが提唱されている。BODE indexが、わが国のCOPD患者においても、欧米と同様に予後予測因子として有用であるか否かを検討する。特に、BMIのカットオフ値が $21\text{kg}/\text{m}^2$ であることやスコアリングの妥当性に注目して解析を行う。さらに、体重のみならずFFMの評価を加えることによって、新たな多元的予後指標の開発を試みる。

COPD患者は多様な併存症を伴う全身性疾患として認識されている。栄養障害は病態や予後との関連から重要な併存症である。簡便な栄養評価ツールであるMini Nutritional Assessment Short-form (MNA[®]-SF)とCOPDアセスメントテスト (CAT) を評価し、両者間の関連および増悪との関連を検討する。

COPDの併存症である骨格筋機能障害と骨粗鬆症に着目し、喫煙曝露動物実験モデルを用いて両者の病態を検討する。

[2] SASでは、夜間低酸素/再灌流ストレスによって様々な全身反応をきたし、心血管イベントやメタボリックシンドロームの合併につながる。SASと心血管イベントと糖尿病との関連について基礎的検討を行う。

OSASの標準治療であるCPAPのアドヒアランスの予測因子としてCPAP初回装着時の覚醒時安静呼吸不規則性が関与するか否かを検討する。

B. 研究方法

[1] 当科あるいは当科関連病院および西日本COPD臨床研究推進機構: CRP-LoW (代表世話人: 京都大学三嶋理晃教授) の参加施設において通院中のCOPD患者を対象とし、多施設共同前向きコホート研究を行う。患者登録時BODE indexの各項目、FFM、併存症、治療内容等を評価し、3年間の経過観察を行う。体重、FFM、呼吸機能は1年毎に実施し、経過観察中における増悪回数や死亡した場合は死因を記録する。登録目標症例数は600例とし、登録期間は平成26年3月31日までとする。

外来通院中のCOPD患者60例 (男性58例、女性2例、年齢: 72 ± 9 歳、 $\%FEV_1: 61.4 \pm 24.1\%$) を対象とし、呼吸機能、労作時呼吸困難 (MMRCスケール)、Body mass BMI、CAT、MNA[®]-SFを評価した。さらに、CATとMNA[®]-SF評価後1年間における増悪頻度 (0回、1回、2回以上) と両者との関連を前向きに検討した。

10週齢のWistar-Kyotoラットを用い、喫煙曝露群と非曝露群の両群において通常食群とBCAA付加食群に分けて検討した。喫煙曝露群では1回につき20分間30本相当の喫煙曝露を1日2回、

週 5 日間行い、計 4 週間継続した。毎週末に体重と摂餌量を測定し、4 週間曝露後に腓腹筋重量および血中・筋肉中の BCAA 濃度を測定した。また、10 週齢雄 SHR ラットを用いて、特殊給餌（繊維除去食の非連続的給餌）と 8 週間の喫煙曝露により肺気腫モデルを作成した。大腿骨を摘出し、X 線撮影および DXA による骨密度と骨塩量測定を行った。さらに、FTIR イメージング測定ならび顕微ラマン測定で骨質（石灰化度、炭酸塩含有量、結晶化度）についても検討した。

[2] ハムスター膵 β 細胞である HIT-T15 細胞とラット膵 β 細胞である RINm5F 細胞に IH 曝露（5% CO_2 ・1% O_2 :5 分、5% CO_2 ・21% O_2 :10 分）を 24 時間行い、その後 WST-8 法で細胞増殖を評価した。同時に細胞増殖因子である *Reg family gene* に属する *Reg I*, *PAP I/Reg II*, *PAP II/Reg IIIa*, *PAP III/Reg IIIg*, *Reg IV* の mRNA 量をリアルタイム RT-PCR 法にて測定した。また、アポトーシス量の変化に関しては TUNEL 法で評価した。

ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) を IH 下および normoxia 下に 12 時間培養し、培養上清中の VWF および接着分子である P-selectin, ICAM-1, 炎症性サイトカインである IL-6 を ELISA 法で測定した。

対象は終夜睡眠ポリグラフ (PSG) で OSAS と診断され、CPAP の適応となった連続 79 症例。最初の 36 例を CPAP アドヒアランスの予測因子のカットオフ値を検出する開発群とし、その後の 43 例を開発群で検出した予測因子の妥当性を検証する Validate 群とした。CPAP の導入時に覚醒下での呼吸を respiratory inductance plethysmography を用いて約 15 分間モニタリングを行った。得られた呼吸波形から一呼吸毎の吸気時間 (inspiration time : T_i), 呼気時間 (expiration time : T_e), 一回呼吸時間 ($T_i + T_e$: T_{tot}), 一回換気量 (tidal volume : V_T) の変動係数を算出し、CPAP 下覚醒時呼吸不規則性指標とした。約 1 ヶ月後の初回外来受診時に、1 ヶ月間の CPAP 使用状況を CPAP 内蔵メモリから抽出し、CPAP アドヒアランスと CPAP 装

着下呼吸不規則性との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

臨床研究は奈良県立医科大学医の倫理委員会の承認を得て施行した。また、動物実験は奈良県立医科大学動物実験管理規定に基づく承認を得て行った。

C. 研究結果

[1] 現時点で 193 例が登録され、185 例（男性 171 例、女性 14 例）が解析対象となった。年齢 : 72.8 ± 7.4 歳, BMI : $21.3 \pm 3.3\text{kg}/\text{m}^2$, % FEV_1 : $56.9 \pm 22.8\%$, BODE index では、0:33 例 (18%), 1:25 例 (14%), 2:28 例 (15%), 3:29 例 (16%), 4:24 例 (13%), 5:16 例 (9%), 6:10 例 (5%), 7:10 例 (5%), 8:5 例 (3%), 9:2 例 (1%), 10:3 例 (2%) であった。オリジナルの層別化では、Quartile 1:87 例 (47.0%), Quartile 2:52 例 (28.1%), Quartile 3:26 例 (14.1%), Quartile 4:20 例 (10.8%) であった。体成分では % AMC : $95.4 \pm 10.9\%$, % TSF : $75.4 \pm 44.2\%$ であり、AMC および TSF の低下率は各々 30.5%, 75.3% であった。併存症では高血圧症 (36.2%) と骨粗鬆症 (21.0%) が高率に認められた。

CAT スコアでは low impact 22 例 (37%), medium impact 23 例 (38%), high impact 12 例 (20%), very high impact 3 例 (5%) を認めた。MNA[®]-SF では栄養状態良好 31 例 (52%), 低栄養のリスクあり 23 例 (38%), 低栄養 6 例 (10%) を認めた。CAT スコアおよび MNA[®]-SF は MMRC スケールおよび % FEV_1 と有意な関連を認めた。MNA[®]-SF は BMI と相関を認めたが、CAT スコアは BMI と関連を認めなかった。また、CAT スコアは MNA[®]-SF と関連を認めなかった。増悪頻度と MNA[®]-SF は関連を認めたが、CAT とは関連を認めなかった。

喫煙曝露によって筋重量および血中・筋肉中 BCAA 濃度が減少した。BCAA 補給は喫煙曝露によってもたらされる筋重量および血中・筋肉中の BCAA 濃度の減少を改善した。

喫煙曝露肺気腫モデルラットでは、X線像では大腿骨頭で骨密度の著明な低下、DXAでは骨密度と骨塩量の低下を認めた。骨質の評価では、リン酸塩含有ヒドロキシアパタイト (PO_4^{3-})、コラーゲン (Amide)、炭酸塩含有ヒドロキシアパタイト (CO_3^{2-}) の分布はいずれも減少していた。石灰化度は海綿骨で低下し、結晶化度は皮質骨および海綿骨で低下していた。炭酸塩含有量の割合は皮質骨で増加していた。

[2] HIT-T15 と RINm5F 細胞の両者で IH 曝露により細胞数の増加を認めた。アポトーシス量は IH 曝露群と normoxia 群で差を認めず、IH 曝露による細胞数の増加はアポトーシス量の減少ではなく細胞増殖の増加によると考えられた。この時、RINm5F 細胞において β 細胞増殖因子である Reg family の Reg I, PAP II/Reg IIIa, PAP III/Reg IIIg, Reg IV の mRNA が著明に増加していた。

IH 曝露後 HUVEC 培養上清中の VWF 抗原量の増加率は normoxia 群 (N 群) で 2.2 ± 0.1 倍、IH 群で 2.7 ± 0.2 倍であり、IH 群の増加率が有意に高値であった。P-selectin, ICAM-1 については増加率に有意差を認めなかった。IL-6 は N 群 78.8 ± 5.2 pg/ml, IH 群 122.1 ± 6.5 pg/ml であり IH 群で有意な上昇を認めた。

開発群では CPAP アドヒアランス良好群は 18 名、不良群は 18 名であった。CPAP 下覚醒時呼吸不規則性指標となる T_i , T_e の変動係数は両群間で差を認めなかったが、 T_{tot} , V_T の変動係数は CPAP アドヒアランス不良群で有意に高値を示した。CPAP アドヒアランスを分ける V_T の変動係数のカットオフ値は 34.0 であり (AUC 0.84, $p = 0.001$)、感度は 0.78、特異度は 0.83 であった。Validate 群では CPAP アドヒアランス良好群は 28 名、不良群は 15 名であり、 V_T の変動係数 34.0 をカットオフ値とした場合、統計学的に有意差を認めた。

D. 考察

[1] わが国の COPD 患者を対象とした BODE index

の有用性は確立されていない。特に、わが国では体重減少の頻度が欧米と比較して高率であることが報告されている。今回の検討でも BMI が 21 kg/m^2 以下の症例が 44.9% と高率であり、BMI $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ の低体重が 20% に認められたことから、BMI のカットオフ値やスコアリングの妥当性を検証する必要性が示唆された。FFM は体重よりも有用な予後因子として注目されている。今回の検討では %AMC の低下が約 30% にみられ、FFM の減少を加味することによって、新たな多元的予後指標を開発できる可能性がある。また、併存症としては高血圧症と骨粗鬆症が高率であり欧米の報告⁵⁾と同様であった。また、高血圧症が高率である一方、虚血性心疾患の合併は低率であった。わが国における特徴を明らかにするためには、今後さらなる症例の集積が必要と考えられる。

CAT は COPD 患者の健康状態の評価に有用であることが報告されている。しかし、CAT が栄養状態を反映するかどうかは明らかにされていない。今回の検討では簡便な栄養評価のツールである MNA[®]-SF や BMI は CAT スコアとは関連を認めなかった。これは CAT と MNA[®]-SF が独立した意義を持つことを示唆しており、COPD の健康状態を評価する上で CAT のみならず栄養評価も同時に行うべきと考えられた。

今回の検討では増悪の頻度と CAT スコアとは関連を示さなかったが、MNA[®]-SF は増悪の予測因子として有用であることが示唆された。

栄養障害を伴う COPD 患者では筋蛋白量の減少および血漿 BCAA 濃度の低下がみられる。喫煙曝露動物実験モデルによっても、同様に体重および筋肉重量の減少および血中 BCAA 濃度の低下が認められた。さらに、BCAA 補給による筋肉重量の増加ならびに血中および筋肉中 BCAA 濃度の増加が明らかになった。これらの結果から BCAA が COPD の併存症である骨格筋機能障害を軽減する可能性が考えられた。

特殊給餌下 (繊維除去食の非連続的給餌) の喫

煙曝露肺気腫モデルラットでは、石灰化度や結晶度の低下を認める一方で、炭酸塩含量の増加が認められた。これらの骨質の変化には腎不全モデルにおける骨質の変化とは異なる点が認められることから、肺気腫における骨病変は、他疾患で見られる骨病変とは異なる機序・病態である可能性もあり、今後さらなる検討が必要と考えられた。

[2] SAS と糖尿病の関連について、膵β細胞のIH曝露による変化からそのメカニズムについて検証した。その結果、IHは直接膵β細胞に作用して増殖反応を引き起こすことが明らかになった。このときにβ細胞増殖因子であるReg familyのmRNA量の増加を認めており、IHによる膵β細胞増殖にReg familyが関与している可能性が示唆された。以上より、SAS患者の夜間のIHは直接膵β細胞の増殖をもたらし、高インスリン血症や肥満の原因となり、糖尿病の病態に大きく関与することが推定された。

HUVECではIH曝露によりVWF放出の増加が確認された。我々は重症OSASにおける早朝の高分子量VWFマルチマーの減少を報告した。今回の結果はpre-clinicalな血小板血栓形成により高分子量VWFマルチマーが消費性減少を来したという我々の考察を支持する結果と考えられる。また、IH曝露によるHUVECからのIL-6の産生亢進が確認された。これはIH曝露がNF-κBの活性化を介してTNF-α、IL-6、CRPなどの冠動脈疾患のrisk factorを増加させることを示唆している。

導入時CPAP装着下での覚醒時安静呼吸不規則性がCPAPアドヒアランスの予測因子となりうることが示された。覚醒時安静呼吸が不規則なフェノタイプは、呼吸制御システムが不安定、すなわち、ループゲインが高い群と考えられる。そのため、上気道狭窄を気道内陽圧で防ぐ治療であるCPAPの有効性が低く、CPAPアドヒアランスが不良となった可能性が考えられた。

E. 結論

[1] わが国のCOPD患者を対象としたBODE indexの評価において、BMIのカットオフ値やスコアリングを再検討する必要があると考えられた。併存症では高血圧症と骨粗鬆症が高率に認められた。今後さらに重症例を中心に症例登録をすすめるとともに予後との関連を検討する予定である。

BCAA補給は喫煙による筋重量および筋蛋白量の減少に対して有効であり、COPDの併存症である骨格筋機能障害を軽減する可能性が考えられた。

特殊給餌下（繊維除去食の非連続的給餌）の喫煙曝露肺気腫モデルラットでは、骨密度や骨塩量の低下だけでなく骨質も変化しており、肺気腫における骨病変の特徴を示唆している可能性が考えられた。

[2] IHは膵β細胞の増殖を引き起こすことが明らかになった。SAS患者の夜間のIHは膵β細胞の増殖をもたらすと考えられた。

IH曝露によりHUVECから放出されるVWF、IL-6の増加を認めた。これらはOSAS患者における心血管イベントの発症機序の一つと推測された。

CPAP装着下での覚醒時安静呼吸不規則性、なかでも一呼吸毎の一回換気量の変動係数がCPAPアドヒアランスの独立した予測因子であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamauchi M, Tamaki S, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Jacono FJ, Loparo KA, Strohl KP, Kimura H : Differences in breathing patterning during wakefulness in patients with mixed apnea-

- dominant vs obstructive-dominant sleep apnea. *Chest* 2011 ; 140 : 54 – 61
2. Tasaki M, Shimada K, Kimura H, Tsujikawa K, Konishi N : Alkbh3, a human alkb homologue, contributes to cell survival in human non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2011 ; 104 : 700 – 706
 3. Tomoda K, Kubo K, Asahara T, Andoh A, Nomoto K, Nishii Y, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H : Cigarette smoke decreases organic acids levels and population of bifidobacterium in the caecum of rats. *J Toxicol Sci* 2011 ; 36 : 261 – 266
 4. Maruyama H, Toyoda- Hirana Y, Nakamura T, Enomoto Y, Hamada K, Kimura H : An autopsy case of portopulmonary hypertension associated with alcoholic liver cirrhosis. *Journal of Nara Medical Association* 2011 ; 62 : 81 – 87
 5. Yoshikawa M, Koyama N, Hontsu S, Yamamoto Y, Mikasa K, Kimura H : Lessons from eight cases of adult pulmonary toxocarasis: abridged republication. *Respirology* 2011; 16: 1014– 1015
 6. Ota H, Tamaki S, Itaya-Horinaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Morioka T, Takasawa S, Kimura H : Attenuation of glucose-induced insulin secretion by intermittent hypoxia viadown-regulaion of CD38. *Life Sciences*. 90 : 206– 211, 2012
 7. Tomoda K, Kubo K, Nisii Y, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H : Changes of ghrelin and leptin levels in plasma by cigarette smoke in rats. *J Toxicol Sci*. 39 : 131 – 138, 2012
 8. Tomita K, Sano H, Iwanaga T, Ishihara K, Ichinose M, Kawase I, Kimura H, Hirata K, Fujimura M, Mishima M, Tohda Y : Association between episodes of upper respiratory infection and exacerbations in adult patients with asthma. *J Asthma*. 49 : 253 – 259, 2012
 9. Okada H, Hontsu S, Miura S, Asakawa I, Tamamoto T, Katayama E, Iwasaki S, Kimura H, Kichikawa K, Hasegawa M : Changes of tumor size and tumor contrast enhancement during radiothrapy for non-small-cell lung cancer may be suggestive of treatment response. *J Radia Res*. 53 : 326 – 332, 2012
 10. Hasegawa K, Kimura H, Bando YK, Takahashi Y, Wada H, Fujita M : Tobacco, Cardiopulmonary Vascular Disease, and Aging. *Anti-aging Med*. 9 ; 51 – 60, 2012
 11. Tomoda K, Kubo K, Asahara T, Nomoto K, Nishii Y, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H : Suppressed anti-oxidant capacity due to a cellulose-free diet declines further by cigarette smoke in mice. *J Toxicol Sci*. 37: 575 – 585, 2012
 12. Morita K, Nakamine H, Inoue R, Takano M, Takeda M, Enomoto Y, Kasai T, Nonomura A, Tanaka H, Amano I, Morii T, Kimura H : Autopsy case of primary myelofibrosis in which myeloid sarcoma was the initial manifestation of tumor progression. *Pathol Int*. 62 : 433 – 7, 2012
 13. Koyama N, Matsumoto M, Tamaki S, Yoshikawa M, Fujimura Y, Kimura H : Reduced larger VWF multimers at dawn in OSA plasmas reflect severity of apneic episodes. *Eur Respir J*. 40 : 657 – 664, 2012
 14. Miki K, Maekura R, Nagaya N, Nakazato M, Kimura H, Murakami S, Ohnishi S, Hiraga T, Miki M, Kitada S, Yoshimura K, Tateishi Y, Arimura Y, Matsumoto N, Yoshikawa M, Yamahara K, Kangawa K : Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease : a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One*. 7 : e35708, 2012
 15. Tomoda K, Kimura H, Osaki S : Distribution of collagen fiber orientation in the human lung. *Anat Rec (Hoboken)* 296:846-850, 2013
 16. Yamauchi M, Jacono FJ, Fujita Y, Yoshikawa M,

- Ohnishi Y, Nakano H, Campanaro CK, Loparo KA, Strohl KP, Kimura H : Breathing irregularity during wakefulness associates with CPAP acceptance in sleep apnea. *Sleep Breath* 17 : 845 - 852, 2013
17. Ota H, Itaya-Hironaka S, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Miyaoka T, Fujimura T, Tsujinaka H, Yoshimoto K, Nakagawara K, Tamaki S, Takasawa S, Kimura H : Pancreatic β cell proliferation by intermittent hypoxia via up-regulation of Reg family genes and HGF gene. *Life Sci* 93 : 664 - 672, 2013
18. Kyotani Y, Ota H, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Zhao J, Ozawa K, Nagayama K, Ito S, Takasawa S, Kimura H, Uno M, Yoshizumi M : Intermittent hypoxia induces the proliferation of rat vascular smooth muscle cell with the increases in epidermal growth factor family and erbB2 receptor. *Exp Cell Res* 319 : 3042 - 3050, 2013
19. Nakamura A, Nagaya N, Obata H, Sakai K, Sakai Y, Yoshikawa M, Hamada K, Matsumoto K, Kimura H : Oral administration of a novel long-acting prostacyclin agonist with thromboxane synthase inhibitory activity for pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 77 : 2127 - 2133, 2013
20. Yoshikawa M, Yamauchi M, Fujita Y, Koyama N, Fukuoka A, Tamaki S, Yamamoto Y, Tomoda K, Kimura H : The impact of obstructive sleep apnea and nasal CPAP on circulating adiponectin levels. *Lung* 2013 in press
21. Yamamoto Y, Yoshikawa M, Tomoda K, Fujita Y, Yamauchi M, Fukuoka A, Tamaki S, Koyama N, Kimura H : Distribution of bone mineral content is associated with body weight and exercise capacity in patients with COPD. *Respiration* 2013, in press
22. 木村 弘, 駒瀬裕子, 國近尚美, 別役智子, 山谷陸雄, 梅 博久, 橋本 修, 貫和敏博, 永井厚志 : わが国における女性呼吸器科勤務医の勤務環境と課題. *日本医師会雑誌*, 139 : 2388 - 2394, 2011
23. 山内基雄, 木村 弘 : 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の病態生理と診断. *総合臨床*, 60 : 1647 - 1651, 2011
24. 木村 弘 : COPD における栄養障害の病態と新規治療戦略. *呼吸*, 30 : 171 - 181, 2011
25. 三嶋理晃, 木村 弘, 中西洋一, 渡辺 東 : 呼吸器診療の人的資源を考える. *呼吸*, 30 : 212 - 222, 2011
26. 山内基雄, 木村 弘 : 酸化ストレス, 脂質異常症, 耐糖能異常. *睡眠呼吸障害*, update 2011 : 83 - 87, 2011
27. 山内基雄, 吉川雅則, 木村 弘 : 原発性肺胞低換気症候群・肥満低換気症候群. *呼吸と循環*, 59 : 145 - 148, 2011
28. 吉川雅則, 友田恒一, 木村 弘 : 慢性閉塞性肺疾患 改訂第 2 版 第 4 章 管理・治療 栄養療法. *最新医学・別冊 新しい診断と治療の ABC 1 (別冊)* : 152 - 163, 2011
29. 竹中英昭, 木村 弘 : 第 5 章 病態栄養と栄養療法 3. 呼吸器疾患 - 慢性閉塞性肺疾患 -. 改訂第 3 版 病態栄養専門師のための病態栄養ガイドブック : 185 - 189, 2011
30. 山谷陸雄, 木村 弘, 梅 博久, 別役智子, 貫和敏博, 永井厚志 : わが国における呼吸器科勤務医の勤務環境の現状 *日本医師会雑誌*, 139 : 2383 - 2387, 2011
31. 吉川雅則, 友田恒一, 木村 弘 : COPD における栄養療法の実際 - 日本の COPD 患者にはるいそうが多い -. *Medical Practice*, 28 : 517 - 522, 2011
32. 吉川雅則, 木村 弘 : COPD と併存症. *総合臨床*, 60 : 530 - 533, 2011
33. 木村 弘 : 呼吸器診療の社会的需要と現状・未来. *呼吸器研修ノート* : 170 - 171, 2011
34. 吉川雅則, 木村 弘 : 呼吸不全と慢性閉塞性肺疾患 (COPD). キーワードでわかる臨床

- 栄養 改訂版：335-339, 2011
35. 太田浩世, 木村 弘: 睡眠呼吸障害と糖尿病. *Medicina*, 48 : 1010-1013, 2011
 36. 木村 弘 : 2. 呼吸器疾患と全身の関わり 1) COPDと全身併存症. 日本内科学会雑誌, 100 : 2493-2501, 2011
 37. 吉川雅則, 木村 弘 : 5. 非薬物療法 2) 栄養管理. 日本胸部臨床, 70 : 90-100, 2011
 38. 福岡篤彦, 木村 弘 : COPDの病型・病期分類および重症度・予後規定因子の評価. 日本臨床, 69 : 1763-1769, 2011
 39. 熊本牧子, 木村 弘 : 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症. 医学のあゆみ, 東京 : 医歯薬出版, 90-94, 2012
 40. 木村 弘 : 肺循環の異常 2. 肺高血圧症. カラー版 内科学, 東京 : 西村書店, 813-817, 2012
 41. 福岡篤彦, 吉川雅則, 木村 弘 : 慢性呼吸不全に対する栄養管理. 新呼吸療法テキスト, 東京 : (株)アトムス, 336-341, 2012
 42. 山内基雄, 木村 弘 : 呼吸の制御. 新呼吸療法テキスト, 東京 : (株)アトム, 16-20, 2012
 43. 吉川雅則, 木村 弘 : 呼吸器疾患 慢性閉塞性肺疾患 (COPD). ビジュアル栄養療法, 丸山千寿子, 中屋 豊 編, 東京 : 南江堂, 95-104, 2012
 44. 児山紀子, 笠井孝彦, 木村 弘 : IgG4陽性の形質細胞による肺病変を認めた多中心性キャッスルマン病. びまん性肺疾患の臨床診断・管理・治療と症例 第4版, びまん性肺疾患研究会 編, 京都 : 金芳堂, 490-493, 2012
 45. 木村 弘 : 肺高血圧症. びまん性肺疾患の臨床診断・管理・治療と症例 第4版, びまん性肺疾患研究会 編, 京都 : 金芳堂, 389-396, 2012
 46. 吉川雅則, 木村 弘 : 呼吸不全 (慢性閉塞性肺疾患). 新臨床栄養学 第2版. 馬場忠雄, 山城雄一郎 編, 東京 : 医学書院, 494-501, 2012
 47. 吉川雅則, 木村 弘 : Bedside Teaching 呼吸器疾患における栄養療法のエビデンス. 呼吸と循環, 60 : 189-197, 2012
 48. 吉川雅則, 木村 弘 : 病態別経腸栄養法 呼吸器疾患 (慢性呼吸不全). 静脈経腸栄養, 27 : 683-688, 2012
 49. 吉川雅則, 木村 弘 : COPD (慢性閉塞性肺疾患) の栄養管理. 日本医事新報, 4610 : 71-77, 2012
 50. 山本佳史, 吉川雅則, 木村 弘 : COPD. *Medical Practice*, 29 : 1582-1856, 2012
 51. 山本佳史, 吉川雅則, 木村 弘 : COPDと全身併存症. 臨床と研究, 89 : 16-19, 2012
 52. 福岡篤彦, 吉川雅則, 木村 弘 : 在宅での栄養管理. *MB Medical Rehabilitation*, 147 : 67-72, 2012
 53. 福岡篤彦, 坂口和宏, 鶴山広樹, 岩井一哲, 山本夏子, 甲斐吉郎, 国松幹和, 谷口道幸, 菊谷勇仁, 坂本裕嗣, 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘 : Pseudo-scimitar syndrome の1例. 日本胸部臨床, 71 : 500-505, 2012
 54. 山内基雄, 木村 弘 : 睡眠呼吸障害の呼吸調節, 呼吸異常 (呼吸パターンを含む) の最近の話題. 睡眠医療, 6 : 9-13, 2012
 55. 吉川雅則, 木村 弘 : COPD診断と治療の進歩. 合併症 : 栄養障害. 日内会誌, 101 : 1562-1570, 2012
 56. 木村 弘, 吉川雅則 : 全身性炎症としてのCOPD. 抗加齢学会雑誌, 8 : 534-539, 2012
 57. 吉川雅則, 木村 弘 : 増悪の予防と対応. クリニシアン, 612 : 951-959, 2012
 58. 吉川雅則, 木村 弘 : 栄養管理. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) のマネジメント改訂3版, 橋本 修 編, 大阪 : 医薬ジャーナル社, 225-233, 2013
 59. 吉川雅則, 木村 弘 : 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の栄養管理. 医学のあゆみ state of arts

- Ver.6, 東京：医歯薬出版, 北村 諭・巽浩一郎・石井芳樹 編, 136-139, 2013
60. 熊本牧子, 木村 弘：肺性心・肺高血圧症. 臨床病態学, 北村 聖 編, 東京：ヌーヴェルヒロカワ, 318-320, 2013
 61. 山内基雄, 木村 弘：睡眠時無呼吸症候群 (SAS). 生活習慣病改善指導士ハンドブック, 宮崎 滋 編, 大阪：コネット, 108-111, 2013
 62. 太田浩世, 兎山紀子, 中村篤宏, 松田昌之, 山本佳史, 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘, 榎本泰典, 大林千穂：多発肺結節陰影にて発症した methotrexate (MTX) 関連リンパ増殖性疾患の 1 例. 日本内科学会雑誌, 102 : 2676-2678, 2013
 63. 木村 弘, 吉川雅則：日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 4 版をめぐる - 病因・病態生理・併存症・合併症. 日本胸部臨床, 72 : 1189-1200, 2013
 64. 福岡篤彦, 吉川雅則, 木村 弘：Current Opinion : COPD と栄養. 呼吸と循環, 61 : 484-490, 2013
 65. 藤田幸男, 吉川雅則, 木村 弘：COPD - その病態と最新治療. COPD の病因と病態. COPD と栄養. カレントセラピー, 31 : 13-18, 2013
 66. 吉川雅則, 木村 弘：慢性閉塞性肺疾患 (COPD) - 病態解明から治療まで - 全身の併存疾患・合併疾患. 最新医学, 68 : 1092-1097, 2013
 67. 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘：慢性閉塞性肺疾患 (COPD O) ~ 全身性疾患として捉えた治療と管理 ~. MEDICAMENT NEWS, 2129 : 14-15, 2013
 68. 熊本牧子, 木村 弘：1. 診断・疫学関連：IIPs における肺高血圧症. 日本胸部臨床 72 : 30-35, 2013
2. 学会発表
 1. Nakamura A, Nagaya N, Obata H, Sakai Y, Hamada K, Nakayama M, Matsumoto K, Kimura H : Oral administration of a novel long-acting prostacyclin agonist ameliorate pulmonary arterial hypertension in rats. American Thoracic Society International Conference, 2011
 2. Tomoda K, Kubo K, Nishii Y, Nakamura A, Hamada K, Yoshikawa M, Kimura H : Whey peptide-based enteral diet suppress elastase induced emphysema in mice. American Thoracic Society International Conference, 2011
 3. Yamauchi M, Kimura H : OSA phenotype and breathing irregularity. Worldsleap 2011
 4. Yamauchi M, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, Strohl KP, Kimura H : CPAP acceptance and resting breathing irregularity during wakefulness in obstructive sleep apnea. The 12th Sleep and Breathing International Conference in Barcelona, 2011
 5. Tomoda K, Yoshikawa M, Yamamoto Y, Fukuoka A, Tamaki S, Koyama N, Kimura H : Bone metabolism and systemic inflammation in patients with COPD. The 16th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2011
 6. Ota H, Tamaki S, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Sakuramoto-Tsuchida S, Morioka T, Takasawa S, Kimura H : Attenuation of glucose-induced insulin secretion from pancreatic beta cells by intermittent hypoxia via down-regulation of CD38. 47th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting, 2011
 7. Yamauchi M, Fujita Y, Yoshikawa M, Kimura H : The effects of light vs. dark environment on sleep disordered breathing in healthy subjects. American Thoracic Society International Conference, 2012
 8. Fujita Y, Yamauchi M, Yoshikawa M, Kimura H : Breathing irregularity during wakefulness associates with daytime sleepiness in OSAS. American Thoracic Society International Confer-

- ence, 2012
9. Tomoda K, Yoshikawa M, Kubo K, Koyama N, Yamamoto Y, Kimura H : Effect of cigarette smoke on branched chain amino acids levels in plasma and skeletal muscles in rats. American Thoracic Society International Conference, 2012
 10. Tomoda K, Kubo K, Yamamoto Y, Nakamura A, Yoshikawa M, Kimura H : Discontinuous feeding with fiber-free diet accelerates emphysema, malnutrition and osteoporosis by cigarette smoke in rats. American Thoracic Society International Conference, 2013
 11. Yamauchi M, Fujita Y, Yoshikawa M, Kimura H : The differences between individuals in the decrease of ventilation during the transition from wakefulness to sleep associates with the difference in apnea hypopnea indices between NREM and REM sleep. American Thoracic Society International Conference, 2013
 12. Fujita Y, Yamauchi M, Yoshikawa M, Kimura H : Breathing irregularity during wakefulness associates with daytime sleepiness in OSAS. American Thoracic Society International Conference, 2013
 13. Yoshikawa M, Tomoda K, Kimura H : Workshop : early onset COPD in Asia. Case presentation 1 : A patient with early onset, nonemphysematous COPD followed up over 10 years. The 18th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2013
 14. Yamamoto Y, Yoshikawa M, Fujita Y, Tomoda K, Yamauchi M, Koyama N, Fukuoka A, Kimura H : Mini nutritional assessment short-form (MNA[®]-SF) can predict exacerbation in COPD independently of COPD assessment test (CAT). The 18th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2013
 15. Tomoda K, Kimura-Suda H, Kubo K, Yoshikawa M, Kimura H : Analysis of bone quality in rats with emphysema by FTIR imaging and Raman spectroscopy. The 18th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2013
 16. Koyama N, Matsumoto M, Fujita Y, Yamauchi M, Tomoda K, Yoshikawa M, Fujimura Y, Kimura H : Intermittent hypoxic exposure enhances the release of von Willebrand factor from human umbilical vein endothelial cells. The 18th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2013
 17. Tomoda K, Kubo K, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H : Decreased ant-oxidant capacity with fiber-free diet during exposure to cigarette smoke was related with changes in proportion of cecal organic acids in mice. European Respiratory Society Annual Congress, 2013
 18. Koyama N, Matsumoto M, Tamaki S, Yoshikawa M, Fujimura Y, Kimura H : Reduced larger VWF multimers at dawn in OSA plasmas reflect severity of apnoeic episodes. European Respiratory Society Annual Congress, 2013
 19. 木村 弘 : シンポジウム : 呼吸器疾患と全身の関わり. COPD と全身併存症. 第108回日本内科学会講演会, 2011
 20. 木村 弘, 吉川雅則 : ワークショップ : COPD の早期発見・早期治療を目指して. 日本呼吸器学会の立場から - COPD ガイドラインの改定と今後の問題点 -. 第21回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2011
 21. 吉川雅則, 木村 弘 : 教育講演 : COPD における栄養管理の実際. 第21回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2011
 22. 山内基雄, 藤田幸男, 吉川雅則, 大西徳信, 中野 博, 木村 弘 : 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における覚醒時安静呼吸の不規則性とCPAP アクセプトランス. 第21回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2011
 23. 山本佳史, 吉川雅則, 藤田幸男, 友田恒一, 山内基雄, 児山紀子, 玉置伸二, 木村 弘 :

- 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における血中グレリンおよびアディポサイトカインと体重変化. 第 21 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2011
24. 藤田幸男, 吉川雅則, 山本佳史, 友田恒一, 山内基雄, 児山紀子, 玉置伸二, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における骨密度と骨代謝マーカー. 第 21 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2011
25. 山内基雄, 木村 弘: OSAS の多様性と治療戦略. 第 36 回日本睡眠学会学術集会シンポジウム, 2011
26. 吉川雅則, 中村篤宏, 濱田 薫, 真貝隆之, 高濱潤子, 三浦幸子, 玉置伸二, 友田恒一, 木村 弘: 膠原病に合併した肺高血圧症における MDCT (multidetected-row CT) の検討. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2011
27. 木村 弘: 肺高血圧症の新分類, 診断と呼吸器疾患合併肺高血圧症. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011
28. 木村 弘: 特別企画: 呼吸器科増員に向けた勤務環境の現状と展望. 呼吸器科勤務医の勤務環境の現状と改善点. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011
29. 児山紀子, 田崎正人, 早川正樹, 藤田幸男, 山本佳史, 本津茂人, 山内基雄, 須崎康恵, 玉置伸二, 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: IVC フィルターを挿入した肺血栓塞栓症合併原発性肺癌の臨床的検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011
30. 鹿子木貴彦, 玉置伸二, 赤塚沙知子, 坂口和宏, 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: 多彩な内分泌異常症を伴い, 全身化学療法を行った Langhans cell histiocytosis (LCH) の 1 例. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011
31. 本津茂人, 須崎康恵, 児山紀子, 田崎正人, 大田正秀, 吉川雅則, 木村 弘: 後期高齢者切除不能 3 期非小細胞肺癌に対する化学放射線療法および放射線単独療法の検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011
32. 赤塚沙知子, 濱田 薫, 児山紀子, 友田恒一, 吉川雅則, 笠井孝彦, 木村 弘: リンパ脈管筋腫症における LAM 細胞組織と嚢胞形成に関する検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011
33. 大屋貴広, 茨木敬博, 櫻井正樹, 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: 特発性間質性肺炎に急性肺血栓塞栓症を合併した 3 例の臨床的検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011
34. 須崎康恵, 本津茂人, 玉置伸二, 濱田 薫, 児山紀子, 山本佳史, 田崎正人, 木村 弘: 進行期肺腺癌に対するプラチナ製剤併用後のペメトレキセド継続維持療法の治療成績. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011
35. 山本佳史, 川雅則, 友田恒一, 藤田幸男, 山内基雄, 児山紀子, 玉置伸二, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における全身性炎症と骨代謝マーカー. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011
36. 中村篤宏, 濱田 薫, 酒井芳紀, 松本邦夫, 木村 弘: 新規プロスタノイド誘導体のマウス肺線維症モデルに対する治療効果の検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011
37. 坂口和宏, 山本佳史, 宇野健司, 大屋貴広, 藤田幸男, 児山紀子, 玉置伸二, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田 薫, 三笠桂一, 木村 弘: 腎移植後に多発空洞影を呈した *Scedosporium prolificans* による肺真菌症の 1 例. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011
38. 山内基雄, 玉置伸二, 藤田幸男, 児山紀子, 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: ストレス下睡眠が睡眠呼吸障害に及ぼす影響についての検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011
39. 藤田幸男, 中村篤宏, 伊藤武文, 山内基雄, 児山紀子, 山本佳史, 友田恒一, 吉川雅則,

- 濱田 薫, 木村 弘: 肺高血圧の治療中に間質性肺炎の増悪を認めた肺高血圧合併間質性肺炎の臨床的検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011
40. 友田恒一, 大崎茂芳, 吉川雅則, 木村 弘: ヒト肺における力学応力に関係したコラーゲン線維の配向性. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011
41. 玉置伸二, 友田恒一, 藤田幸男, 山本佳史, 児山紀子, 山内基雄, 吉川雅則, 濱田 薫, 木村 弘: 当院における迅速発育菌群による肺非結核性抗酸菌症の検討. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011
42. 田崎正人, 島田啓司, 須崎康恵, 本津茂人, 辻川和文, 小西 登, 木村 弘: 非小細胞肺癌における PCA-1 発現の臨床的意義. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011
43. 熊本牧子, 吉川雅則, 太田浩世, 山本佳史, 藤田幸男, 児山紀子, 須崎康恵, 友田恒一, 濱田 薫, 木村 弘: 皮膚筋炎に合併した巨大嚢胞の 1 例. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術集会, 2012
44. 濱田 薫, 須崎康恵, 吉川雅則, 友田恒一, 木村 弘: 妊娠中の喫煙は次世代の喘息発症を促進する. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術集会, 2012
45. 吉川雅則, 木村 弘: COPD における栄養障害と増悪. 第 22 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2012
46. 山本佳史, 吉川雅則, 小山友里, 藤田幸男, 中村篤宏, 熊本牧子, 児山紀子, 山内基雄, 友田恒一, 木村 弘: 気腫合併肺線維症 (CPFE) における併存症. 第 22 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2012
47. 藤田幸男, 吉川雅則, 山本佳史, 大屋貴広, 友田恒一, 山内基雄, 児山紀子, 福岡篤彦, 木村 弘: COPD 患者における Mini Nutritional Assessment (MNA)[®]-SF を用いた栄養評価の意義. 第 22 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2012
48. 山本佳史, 吉川雅則, 藤田幸男, 友田恒一, 山内基雄, 児山紀子, 福岡篤彦, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における腰椎骨密度の関連因子. 第 109 回日本内科学会講演会, 2012
49. 天野逸人, 田中晴之, 星野 永, 田中志津, 長谷川淳, 森井武志, 木村 弘: 固形腫瘍に対する同種免疫効果の臨床的検討. 第 109 回日本内科学会総会講演会, 2012
50. 木村 弘: 呼吸器疾患による肺高血圧症. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
51. 新田祐子, 小山友里, 吉川雅則, 山本佳史, 中村篤宏, 藤田幸男, 児山紀子, 山内基雄, 友田恒一, 三浦幸子, 吉川公彦, 木村 弘: 肺気腫合併肺線維症 (CPFE) における呼吸機能の検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
52. 小山友里, 新田祐子, 吉川雅則, 山本佳史, 中村篤宏, 藤田幸男, 児山紀子, 山内基雄, 友田恒一, 三浦幸子, 吉川公彦, 木村 弘: 肺気腫合併肺線維症 (CPFE) の臨床的検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
53. 熊本牧子, 児山紀子, 田中晴之, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田 薫, 神野正敏, 笠井孝彦, 野々村昭孝, 木村 弘: IgG4 陽性の形質細胞による肺病変を認めた Multicentric Castleman 病の 2 例. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
54. 松田昌之, 熊本牧子, 藤田幸男, 山本佳史, 本津茂人, 児山紀子, 山内基雄, 田中晴之, 須崎康恵, 友田恒一, 天野逸人, 森井武志, 吉川雅則, 木村 弘: 経気管支生検にて診断した悪性リンパ腫の 3 症例. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
55. 茨木敬博, 本津茂人, 山本佳史, 大田正秀, 中村篤宏, 太田浩世, 大屋貴広, 熊本牧子, 藤田幸男, 児山紀子, 山内基雄, 須崎康恵,

- 友田恒一, 吉川雅則, 濱田 薫, 森田剛平, 笠井孝彦, 野々村昭孝, 木村 弘: 器質化肺炎 (OP) 様の画像所見を呈し診断に苦慮した悪性胸膜中皮腫の一例. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
56. 田村猛夏, 久下 隆, 田村 緑, 芳野詠子, 玉置伸二, 岡村英生, 徳山 猛, 成田旦啓, 木村 弘: 中皮腫症例とアスベスト検診について. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
57. 山本佳史, 吉川雅則, 藤田幸男, 友田恒一山内基雄, 児山紀子, 福岡篤彦, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における骨密度の規定因子. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
58. 本津茂人, 須崎康恵, 児山紀子, 大田正秀, 木村 弘: 後期高齢者切除不能 3 期非小細胞肺癌に対する化学放射線療法, 放射線単独療法の有効性, 安全性の検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
59. 児山紀子, 中村篤宏, 大屋貴広, 太田浩世, 大田正秀, 熊本牧子, 藤田幸男, 山本佳史, 本津茂人, 山内基雄, 須崎康恵, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田 薫, 木村 弘: 肺血栓塞栓症合併原発性肺癌に対する IVC フィルター留置症例の検討. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
60. 大屋貴広, 吉川雅則, 山本佳史, 友田恒一, 藤田幸男, 山内基雄, 児山紀子, 福岡篤彦, 木村 弘: COPD アセスメントテスト (CAT) と Mini Nutritional Assessment (MNA) による栄養評価との関連. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
61. 須崎康恵, 本津茂人, 児山紀子, 山本佳史, 大田正秀, 木村 弘: 進行期肺癌化学療法の迅速な導入を目指した地域連携パス運用の試み. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
62. 友田恒一, 大崎茂芳, 吉川雅則, 木村 弘: ヒト肺における二次元方向での力学異方性. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
63. 中村篤宏, 茨木敬博, 太田浩世, 伊藤武文, 山本佳史, 山内基雄, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田 薫, 木村 弘: 肺高血圧症症例における右心カテーテルと心エコー所見の対比. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
64. 太田浩世, 玉置伸二, 広中安佐子, 山内晶世, 土田澄代, 山内基雄, 吉川雅則, 高沢 伸, 木村 弘: 睡眠時無呼吸症候群に伴う間歇的低酸素曝露によるインスリン分泌障害. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
65. 藤田幸男, 山内基雄, 中村篤宏, 太田浩世, 大屋貴広, 熊本牧子, 山本佳史, 本津茂人, 児山紀子, 須崎康恵, 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: CPAP アドヒアランス予測因子としての呼吸不規則性の可能性. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
66. 山内基雄, 吉川雅則, 牧之段潔, 福岡篤彦, 藤田幸男, 児山紀子, 玉置伸二, 山本佳史, 友田恒一, 木村 弘: 『肥満低換気症候群は稀少疾患として位置づけるべきか?』 - 肥満度と呼吸調節機構からみた OSAS との差異 -. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
67. 駒瀬裕子, 國近尚美, 別役智子, 木村 弘: 呼吸器診療に携わる女性医師支援策の提言. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, 2012
68. 木村 弘: 肺高血圧症の診断と治療. 日本内科学会第 61 回東北支部主催生涯教育講演会, 2013
69. 木村 弘: 在宅酸素療法から呼吸不全と肺高血圧症を学ぼう (コーヒーブレイクセミナー). 第 23 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2013
70. 木村 弘: 肺高血圧治療の新展開. (教育講演) 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
71. 児山紀子, 木村 弘: 重症睡眠時無呼吸症候群と血栓形成病態 (シンポジウム) 第 53 回

- 日本呼吸器学会学術講演会, 2013
72. 友田恒一, 久保薫, 山本佳史, 中村篤宏, 吉川雅則, 木村 弘: ホエイペプチド含有補助食はエラスターゼ誘発肺気腫を抑制する. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
73. 須崎康恵, 本津茂人, 児山紀子, 山本佳史, 藤田幸男, 熊本牧子, 大田正秀, 木村 弘: 進行肺癌に対するシスプラチン併用後ペメトレキセド継続維持療法の検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
74. 山内基雄, 藤田幸男, 熊本牧子, 吉川雅則, 大西徳信, 中野博, 木村 弘: 覚醒から入眠に伴う換気量変化と睡眠呼吸障害イベント分布との関連について. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
75. 本津茂人, 須崎康恵, 児山紀子, 山本佳史, 藤田幸男, 熊本牧子, 大屋貴広, 大田正秀, 木村 弘: 切除不能3期非小細胞肺癌に対するカルボプラチン, パクリタキセル併用放射線療法における線量増加の検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
76. 山本佳史, 吉川雅則, 友田恒一, 藤田幸男, 山内基雄, 児山紀子, 熊本牧子, 大屋貴広, 中村篤宏, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者における骨粗鬆症とQOLおよび予後との関連. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
77. 藤田幸男, 山内基雄, 中村篤宏, 大屋貴広, 熊本牧子, 山本佳史, 本津茂人, 児山紀子, 須崎康恵, 福岡篤彦, 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: Withdrawal法を用いた低酸素化学感受性の評価. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
78. 中村篤宏, 熊本牧子, 伊藤武文, 山本佳史, 児山紀子, 山内基雄, 友田恒一, 吉川雅則, 濱田薫, 木村 弘: 呼吸器疾患合併肺高血圧症の背景病態に関する検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
79. 熊本牧子, 児山紀子, 片山公実子, 小口展生, 大屋貴広, 藤田幸男, 山本佳史, 本津茂人, 須崎康恵, 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: 気腫合併肺線維症(CPFE)に合併した肺癌症例の臨床的検討. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
80. 小口展生, 児山紀子, 熊本牧子, 中村篤宏, 大屋貴広, 藤田幸男, 山本佳史, 本津茂人, 須崎康恵, 友田恒一, 吉川雅則, 木村通孝, 川口剛史, 東条 尚, 笠井孝彦, 大林千穂, 木村 弘: VATSにて診断し得た細気管支肺胞上皮癌(BAC)の2例. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
81. 甲斐吉郎, 米山博之, 友田恒一, 若松恭子, 藤井庄人, 吉川雅則, 木村 弘: エラスターゼ誘導性肺気腫モデルにおけるコンドロイチン硫酸プロテオグリカン(CSPG)の役割. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
82. 村瀬公彦, 赤柴恒人, 巽 浩一郎, 井上雄一, 佐藤 誠, 櫻井 滋, 榊原博樹, 塩見利明, 木村 弘, 宮崎総一郎, 津田 徹, 別所和久, 吉田和也, 陳 和夫: 肥満残存高血圧合併閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)患者に対する防風通聖散及び大柴胡湯の治療効果の比較. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
83. 田邊信宏, 谷口博之, 辻野一三, 坂巻文雄, 江本憲昭, 中村篤宏, 宮地克維, 高村 圭, 木村 弘, 西村正治, 巽 浩一郎: 呼吸器疾患に伴う重症肺高血圧症の病態, 予後について. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
84. 浜崎直樹, 北村友宏, 今井照彦, 寺本正治, 柴五輪男, 長 敬翁, 坂口和宏, 茨木敬博, 鴻池義純, 木村 弘: 胸膜下病変に対するSonazoid造影超音波検査の有用性. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
85. 田村猛夏, 玉置伸二, 久下 隆, 田村 緑, 徳山 猛, 長 澄人, 成田亘啓, 木村 弘: 石綿肺と肺音. 第53回日本呼吸器学会学術講演会, 2013

86. 片山公実子, 山本佳史, 大屋貴広, 藤田幸男, 小山紀子, 本津茂人, 熊本牧子, 中村篤宏, 田中晴之, 友田恒一, 森井武志, 吉川雅則, 木村 弘: びまん性肺陰影を呈し呼吸不全にて発症した悪性リンパ腫の 2 例. 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 2013
87. 藤田幸男, 山内基雄, 熊本牧子, 山本佳史, 児山紀子, 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群における覚醒時呼吸不規則性と眠気の関連について. 第 110 回日本内科学会講演会, 2013
88. 長 敬翁, 小口展生, 大田正秀, 熊本牧子, 藤田幸男, 山本佳史, 本津茂人, 児山紀子, 友田恒一, 前田光一, 吉川雅則, 木村 弘: 気管憩室の 2 例. 第 36 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, 2013
89. 木村 弘: 最近息切れを感じてるあなた, 肺高血圧症という病気を知っていますか? (市民公開講座) 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会, 2013
90. 吉川雅則, 中村篤宏, 熊本牧子, 伊藤武文, 長 敬翁, 山本佳史, 児山紀子, 山内基雄, 友田恒一, 木村 弘: 集学的治療で長期生存が得られた特発性肺動脈性肺高血圧症の一例. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会, 2013
91. 鶴山広樹, 中村篤宏, 熊本牧子, 伊藤武文, 山本佳史, 山内基雄, 長 敬翁, 友田恒一, 吉川雅則, 木村 弘: 重症肺高血圧症を呈した COPD の一例. 第 1 回日本肺高血圧学会学術集会, 2013
92. 須崎康恵, 本津茂人, 児山紀子, 山本佳史, 藤田幸男, 熊本牧子, 田崎正人, 木村 弘, 竹澤祐一, 杉村裕子, 小林真也, 田村猛夏, 玉置伸二, 徳山 猛: 進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するシスプラチン併用後のペメトレキセド+ベバシズマブ継続維持療法の検討. 第 54 回日本肺癌学会総会, 2013
93. 本津茂人, 須崎康恵, 浅川勇雄, 児山紀子, 田崎正人, 大田正秀, 玉本哲郎, 長谷川正俊, 木村 弘: 第 54 回日本肺癌学会総会, 2013
94. 吉川雅則, 木村 弘: 急性呼吸不全における栄養管理－人工呼吸患者を中心に (教育講演). 第 23 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2013
95. 山本佳史, 吉川雅則, 友田恒一, 藤田幸男, 山内基雄, 児山紀子, 熊本牧子, 中村篤宏, 木村 弘: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における骨粗鬆症関連因子と予後との関連. 第 23 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2013
96. 福岡篤彦, 有山 豊, 岩井一哲, 甲斐吉郎, 国松幹和, 鴨川浩二, 西林季美, 今田千鶴, 鶴山広樹, 木村 弘: 「笑いヨガ」は COPD 患者の心理的 QOL を改善する. 第 23 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2013

Ⅳ. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
慢性閉塞性肺疾患の予防または治療用組成物 (2013 年 3 月 31 日特許実用出願中)
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

COPD と全身性炎症に関する研究

研究分担者 横山 彰 仁

高知大学医学部血液・呼吸器内科学 教授

研究要旨

これまでに我々は、より早期の COPD ではすでに潜在性の動脈硬化が存在することを明らかにしてきた。このような併存症は全身性炎症に関連するといわれているが、その全身性炎症が生じる機序は明らかではない。本研究では、潜在性 COPD と併存症の関係、COPD と糖尿病の関係、COPD と全身性炎症の関係を明らかにすることを目的とした。結果として、潜在的 COPD はかなりの割合で存在する可能性があることが示された。併存症の中では高血圧が独立して閉塞性換気障害と関係することが示された。低%FVC は prediabetes と関連しており、肺容量が prediabetes の発症の重要な危険因子であることが示された。閉塞性換気障害と腹部内臓脂肪炎症は関連せず、COPD の全身性炎症の起源として内臓脂肪の関与は乏しいと考えられた。一方、低肺機能（%VC の低下）と内臓脂肪マクロファージは関連が認められ、肺活量が低下した COPD の進行例では、低肺機能と脂肪炎症が関連する可能性が考えられた。

A. 研究目的

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD) はタバコ煙などの有害物質を長期間吸入することで生じる肺の炎症性疾患である。しかし、COPD は喫煙者の 20-30% にしか発症しないために、タバコ煙などの外的要因のみならず、患者自身の内的要因も関与していると考えられる。また、COPD は喫煙とは独立して心血管疾患、糖尿病などの全身の併存症の合併頻度や重症度と関連することが報告されている。また、これまでに我々は、より早期の COPD ではすでに潜在性の動脈硬化が存在することを明らかにしてきた。

肺は外界に開いた臓器であり、肺胞腔内に多数の肺胞マクロファージが存在し、明らかな呼吸器疾患がなくても炎症の場でありうると考えられている。COPD では肺局所での炎症が漏れ出し全身性炎症と関連していることが示唆されている。

以上のように、COPD は全身性炎症性疾患であり併存症も含めた管理が大切となる。

本研究では以下の 3 つの点について検討した。

① 潜在的 COPD と併存症の関係

COPD は心血管疾患、糖尿病、骨粗鬆症、肺癌などの併存症の合併頻度が高いことが知られており、手術患者においては術後合併症の頻度が高く、問題となる。ただし、潜在的な閉塞性換気障害（潜在的な COPD）と併存症、術後状態との関連に関する報告は少ない。そこで、手術患者の肺機能障害の頻度と併存症、在院日数の関係を明らかにすることを目的とした。

② COPD と糖尿病の関係

Prediabetes は正常耐糖能と糖尿病の中間に位置し、糖尿病や心血管疾患、微小血管疾患発症の危険因子であり、メタボリックシンドロームの中心的役割を占めている重要な病態である。肺機能とインスリン抵抗性や糖尿病との関連を検討した報

告はあるが、多くの疫学的検討では拘束性換気障害の指標が危険因子であると報告されている。これまで prediabetes と肺機能についての検討はなされておらず、その点を明らかにすることを目的とした。

③ COPD と全身性炎症の関係

明らかな呼吸器疾患がない対象においても、肺機能は高感度 CRP と関連があると考えられており、正常人の肺機能と CRP との逆相関関係は喫煙や、メタボリック症候群の因子、心肺持久力とは独立したものであることが報告されているが、肺機能低下と CRP が関連する理由は明らかではない。そこで COPD の全身性炎症の起源として、内臓脂肪炎症に焦点を絞り、呼吸機能との関連を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

① 潜在的 COPD と併存症の関係

当院で外科手術を受けた 1030 名を対象とした。対象疾患は乳癌 (n = 312)、肺癌 (n = 260)、大腸癌 (n = 159)、胃癌 (n = 188)、心血管疾患 (n = 111) とした。肺機能と年齢、性別、body mass index (BMI)、喫煙、在院日数、高血圧、糖尿病、高尿酸血症、高脂血症などの併存症との関係についてレトロスペクティブに検討した。

② COPD と糖尿病の関係

1999 年から 2006 年までに NTT 西日本中国健康管理センタで健診を受診した男性 1218 名を対象とした。併存症や喫煙歴、疾患治療などの問診に加えて、一般的な採血、呼吸機能検査、75g OGTT が行われ、研究のための利用に文書で同意を取得できた者の結果のみを用いた。75g OGTT は 8 時間の空腹後施行した。WHO 基準に応じて正常耐糖能 (NGT : Normal glucose tolerance)、prediabetes (IFG : Impaired fasting glucose, IGT : Impaired glucose tolerance) 糖尿病 (DM : Diabetes mellitus) に分類した。横断的研究では糖尿病や prediabetes と肺機能が有意に相関しているかを評価し、縦断的研究では正常耐糖能から prediabetes

の発症を観察し、肺機能が prediabetes 発症の危険因子であるかどうか評価した。

③ COPD と全身性炎症の関係

2011 年 1 月から 2013 年 10 月までに当院消化器外科で腹部の手術を受け、腹部の脂肪採取と血清保存の文書同意を取得した 204 例のうち、腹腔に影響する進行癌、腹膜炎症例を除外したため、最終的に 120 例を対象とした。術中に採取した脂肪組織は回収後、ハサミでペースト状にし、10% FCS 加 HBSS 溶液に collagenase を添加して 37℃ で 2 時間インキュベートした。RBC lysing buffer で赤血球を除去し濾過後、遠心分離し細胞を回収した。細胞数を測定し、サイトスピン標本を作製し各種染色を行った。内臓脂肪炎症の指標としては脂肪組織中のマクロファージ (CD68 陽性細胞 : %) を用いた。また、リンパ球数、CD4/8 比なども測定した。術前に肺機能、身長、体重、喫煙歴、腹囲、基礎疾患などをデータベース化し解析した。また、血清中のアディポネクチン、レプチン、IL-6、TNF α 、高感度 CRP などを ELISA 法で測定した。

(倫理面への配慮)

各症例はナンバリングしてデータベースに登録され、個人情報をも特定できないように管理した。また、本研究は高知大学医学部倫理委員会にて承認済みである。

C. 研究結果

① 潜在的 COPD と併存症の関係

1030 例のうち、289 例 (28.1%) で閉塞性換気障害を認めた。COPD と診断され、治療を受けているものは 40 例 (3.9%) であった。肺機能検査においては、%VC、%FEV₁、FEV₁/FVC のいずれも心血管疾患で有意に低値であった。いずれの疾患患者においても、高血圧の合併頻度が有意に高かった。心血管疾患群では併存症の割合が高血圧、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症ともに多かった。在院日数については閉塞性障害のない群で 17.6 日 (\pm 17.8 日)、閉塞性障害のある群で 24.2 日 (\pm

24.8 日), COPD 群で 32.4 日 (± 41.0 日) であった。閉塞性障害のない群と比較して閉塞性障害のある群, COPD 群では在院日数の有意な延長を認めた ($p < 0.0001$)。また, 閉塞性換気障害に関わる因子を検討するために多変量解析を行ったが, 高血圧は年齢, 性別, 喫煙歴と独立した危険因子であった。

② COPD と糖尿病の関係

横断的研究での耐糖能と肺機能の検討: まず, 975 名の受診者において, 耐糖能異常と肺機能との関連について検討した。75g OGTT の結果により, 641 名の NGT, 86 名の IFG, 152 名の IGT, 96 名の DM に分けられた。%FVC は IGT と DM 群では NGT 群に比べて有意に低かったが, IFG では有意差を認めなかった。肺機能と耐糖能異常について調べるために %FVC と FEV_1/FVC によりそれぞれ 4 等分の集団を作成した。年齢, BMI, 収縮期血圧, 総コレステロールはこれらの群で有意差を認めたため, これらの因子で補正して耐糖能異常に対するオッズ比を求めたところ, %FVC は耐糖能異常と有意に相関していたが, $FEV_1\%$ は相関していなかった。

縦断的研究での prediabetes 発症の検討: 低肺機能が prediabetes 発症の危険因子であるかどうか縦断的研究を行った。観察期間 28.5 ± 6.1 ヶ月の間に 511 名から 40 名が IFG を発症し, 49 名が IGT を発症した。DM 発症者は認められなかった。%FVC と $FEV_1\%$ によりそれぞれ 4 等分の集団を作成したところ, BMI, 収縮期血圧はこれらの群で有意差を認めた。Prediabetes 発症に対するハザード比を補正していない素の値と年齢, BMI, 収縮期血圧で補正した値を求めた。巢の値では低 %FVC は IGT と prediabetes の有意な危険因子であったが, IFG の有意な危険因子はなく, 低 $FEV_1\%$ はどれについても有意な危険因子ではなかった。年齢や BMI, 収縮期血圧で補正すると prediabetes のみ有意な独立した危険因子であった ($p = 0.04$)。

③ COPD と全身性炎症の関係

研究対象とした 120 例のうち, 閉塞性換気

障害を有する症例は 34 例 (28.3%) であった。 $FEV_1\%$ と高感度 CRP の間には有意な相関を認めなかったが, %VC との間には有意な負の相関関係を認めた ($p = 0.039$)。血清 $TNF\alpha$, IL-6 は $FEV_1\%$, %VC とは有意な相関を認めなかったが, 閉塞性障害を有する症例では血清 IL-6 が有意に高値であった ($p = 0.037$)。

一方, 内臓脂肪マクロファージについて検討したところ, 閉塞性換気障害の有無で内臓脂肪マクロファージには差を認められなかった。また, $FEV_1\%$ と内臓脂肪マクロファージは有意な相関を認めなかったが, %VC とは有意な負の相関が認められた ($p = 0.014$)。内臓脂肪マクロファージは BMI と有意な正の相関関係にあった ($p = 0.013$) が, 腹囲とは有意な関係を認めなかった。内臓脂肪マクロファージに関わる因子を検討するために単変量解析, 多変量解析を行った。重回帰分析を行うと, %VC は BMI, 腹囲とは独立して内臓脂肪マクロファージに関係する因子であった。

D. 考察

①本研究では, 閉塞性換気障害を約 30% の症例で認めたが, そのうち COPD と診断されているのはわずかに約 4% であった。つまり, 潜在的な COPD はかなりの割合で存在する可能性がある。閉塞性換気障害を有すると在院日数が有意に延長していた。COPD としての治療の有無では差を認めなかったが, この点については十分に意識して管理する必要があると考えられた。また, 心血管疾患の手術例では有意に肺機能が低下しており, 手術侵襲の大きさに加えて, 在院日数に影響している可能性があるかもしれない。

②横断的研究において, %FVC が糖尿病や prediabetes と有意に相関していたが, $FEV_1\%$ は相関を認めなかった。縦断的研究において, 低 %FVC が prediabetes 発症の独立した危険因子であったが低 $FEV_1\%$ は危険因子ではなかった。IGT は IFG よりも低肺機能と密接に関連しているのは興味深

い。IFG と IGT はともに糖尿病の危険因子であるが、IGT は IFG よりも心血管疾患発症のリスクが高いと報告されている。本研究では低%FVC が IGT と有意に相関し、糖尿病だけではなく心血管疾患の危険因子の指標になる可能性が示された。低肺機能が糖尿病境界型で高い発症率である理由は不明である。肺機能が正常範囲内にあっても低肺機能であれば、最大酸素摂取量が有意に減少し、身体活動が低下し、インスリン抵抗性や糖尿病を引き起こしているのかもしれない。低肺機能は低出生体重や胎生期の栄養とも関連し、これらが糖尿病発症とも関連しているといわれている。

③本研究では閉塞性障害の指標ではなく、肺の容量を示す指標と内臓脂肪炎症関係することを明らかにした。すなわち、%VC が低い群ではより内臓脂肪にマクロファージが浸潤していた。また内臓脂肪マクロファージ浸潤は BMI とも関係するが、これとは独立した因子であった。このことは肺機能低下時に認められる CRP 上昇の由来のひとつとして、内臓脂肪が関係することを示している可能性がある。肥満は肺機能低下と関係する。本研究では、肺機能、内臓脂肪マクロファージと腹囲は関係が乏しかったが、BMI とは関係していた。肥満と肺機能低下はそれぞれ独立した CRP 増加因子と考えられているが、本研究でも両者とも内臓脂肪炎症と関係しており、両者の存在が内臓脂肪炎症をより増強し、CRP 上昇と関連しているのかもしれない。肺機能の正常内での低下は preclinical な肺疾患である可能性がある。例えば長く続く潜在的な COPD などがある。病気の無い健常人の肺機能は若年での肺の発達と関連する可能性がある。いくつかの研究により、出生体重と関連する可能性が指摘されている。これらの研究によれば出生体重が低いと成人してからの肺機能がより低下することが言われている。出生体重は糖尿病をはじめとした様々な生活習慣病の発症頻度と関係することが報告されており、Barker 仮説と呼ばれている。本研究は、Barker 仮説の細胞学的な証拠を提供するものかもしれない。

E. 結論

潜在的 COPD はかなりの割合で存在する可能性があることが示された。低%FVC が prediabetes と関連しており、肺容量が prediabetes の発症の重要な危険因子であることが示された。閉塞性換気障害と腹部内臓脂肪炎症は関連せず、COPD の全身性炎症の起源として内臓脂肪の関与は乏しいと考えられた。一方、低肺機能(%VC の低下)と内臓脂肪マクロファージは関連が認められ、肺活量が低下した COPD の進行例では、低肺機能と脂肪炎症が関連する可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakashima T, Yokoyama A, Inata J, Ishikawa N, Haruta Y, Hattori N, Kohno N : Mucins carrying selection ligands as predictive biomarkers of disseminated intravascular coagulation complication in ARDS. Chest 2011 ; 139 : 296 – 304
2. Mukaida K, Hattori N, Kondo K, Morita N, Murakami I, Haruta Y, Yokoyama A, Kohno N : A pilot study of the multiherb Kampo medicine bakumondoto for cough in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Phytomedicine 2011 ; 18 : 625 – 629
3. Doi M, Hattori N, Yokoyama A, Onari Y, Kanehara M, Masuda K, Tomoda T, Ohtaki M, Kohno N : Effect of mustard gas exposure on incidence of lung cancer : a longitudinal study. Am J Epidemiol 2011 ; 173 : 659 – 666
4. Tanaka S, Hattori N, Ishikawa N, Shoda H, Takano A, Nishino R, Okada M, Arihiro K, Inai K, Hamada H, Yokoyama A, Kohno N : Krebs von den Lungen-6 (KL-6) is a prognostic biomarker

- in patients with surgically resected nonsmall cell lung cancer. *Int J Cancer* 2011 ; 2 : 377 – 387
5. Nakashima T, Yokoyama A, Ohnishi H, Yamasaki M, Shiode M, Haruta Y, Hattori N, Hozawa S, Yamakido M, Kohno N : Chronic hepatitis C virus infection is associated with more severe asthma. *Allergol Int* 2011 ; 60 : 299 – 304
 6. Ishikawa N, Hattori N, Tanaka S, Horimasu Y, Haruta Y, Yokoyama A, Kohno N, Kinnula VL : Levels of surfactant proteins A and D and KL-6 are elevated in the induced sputum of chronic obstructive pulmonary disease patients: A sequential sputum analysis. *Respiration* 2011 ; 82 : 10 – 18
 7. Kawase S, Hattori N, Ishikawa N, Horimasu Y, Fujitaka K, Furonaka O, Isobe T, Miyoshi S, Hamada H, Yamane T, Yokoyama A, Kohno N : Change in serum KI-6 level from baseline is useful for predicting life-threatening EGFR-TKIs induced interstitial lung disease. *Respir Res* 2011 ; 12 : 97
 8. Miyamoto S, Hattori N, Senoo T, Onari Y, Iwamoto H, Kanehara M, Ishikawa N, Fujitaka K, Haruta Y, Murai H, Yokoyama A, Kohno N : Intra-airway administration of small interfering RNA targeting plasminogen activator inhibitor-1 attenuates allergic asthma in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2011 ; 301 : L908 – 16
 9. Shiota N, Yokoyama A, Haruta Y, Hattori N, Kohno N : Association of airway inflammation with asthma control level evaluated by the asthma control test. *J Asthma* 2011 ; 48 : 907 – 913
 10. Horimasu Y, Hattori N, Ishikawa N, Kawase S, Tanaka S, Yoshioka K, Yokoyama A, Kohno N, Bonella F, Guzman J, Ohshimo S, Costabel U : Different MUC1 gene polymorphisms in German and Japanese ethnicities affect serum KL-6 levels. *Respir Med* 106 : 1756 – 1764, 2012
 11. Kitahara Y, Hattori N, Yokoyama A, Yamane K, Sekikawa K, Inamizu T, Kohno N : Cigarette smoking decreases dynamic inspiratory capacity during maximal exercise in patients with type 2 diabetes. *Hiroshima J Med Sci* 61 : 29 – 36, 2012
 12. Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, Kohno N : Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir Investig* 50 : 3 – 13, 2012
 13. Obase Y, Kanehiro A, Tanimoto Y, Miyahara N, Oka M, Eda R, Kubota T, Yokoyama A, Wakabayashi K, Takeyama H, Okada C, Kimura G, Soda R, Takahashi K, Tanimoto M : The relationships between the peak inspiratory flow and the characteristics factors in the asthmatics with inhaled corticosteroid - a multicenter study in Chugoku Shikoku area. *Arerugi* 260 : 1621 – 1629, 2012
 14. Tanaka S, Hattori N, Ishikawa N, Horimasu Y, Deguchi N, Takano A, Tomoda Y, Yoshioka K, Fujitaka K, Arihiro K, Okada M, Yokoyama A, Kohno N : Interferon (alpha, beta and omega) receptor 2 is a prognostic biomarker for lung cancer. *Pathobiology* 79 : 24 – 33, 2012
 15. Tanaka S, Hattori N, Ishikawa N, Shoda H, Takano A, Nishino R, Okada M, Arihiro K, Inai K, Hamada H, Yokoyama A, Kohno N : Krebs von den Lungen-6 (KL-6) is a prognostic biomarker in patients with surgically resected nonsmall cell lung cancer. *Int J Cancer* 130 : 377 – 87, 2012
 16. Yamane T, Yokoyama A, Kitahara Y, Miyamoto S, Haruta Y, Hattori N, Yamane K, Hara H, Kohno N : Cross-sectional and prospective study of the association between lung function and prediabetes. *BMJ Open* 2013 ; 3 : e002179
 17. Sakai M, Kubota T, Ohnishi H, Yokoyama A : A novel lung injury animal model using KL-6-measurable human MUC1-expressing mice. *Biochem Biophys res Commun* 2013 ; 432 : 460 – 465